

# REG-79 ZÁKLADNÍ DOKUMENT O LÉČIVÉ LÁTCE (ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE)

**Platnost od: 1.11.2004**

*Základem tohoto pokynu je pokyn CPMP/QWP/227/02 (EMEA/CVMP/134/02) „Guideline on Active Substance Master File Procedure“, který byl vydán 11.2.2004 a v Evropské unii je v platnosti od 31.8.2004. Tento pokyn upravuje postup předkládání základního dokumentu o léčivé látce v rámci registračního řízení nebo změny v registraci.*

V souladu s přílohou 1 k vyhlášce č. 288/2004 Sb. se k žádosti o registraci léčivého přípravku poskytují podrobné informace o léčivé látce a její výrobě. V případě, že výrobce léčivé látky je odlišný od výrobce přípravku, se tyto informace poskytují v odděleném dokumentu předkládaném výrobcem léčivé látky přímo Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen ústav) jako Základní dokument o léčivé látce (Active substance master file). Nejsou-li tyto údaje o léčivé látce ústavu předloženy, žádost o registraci se nepovažuje za úplnou.

## 1. ÚVOD

Hlavním cílem postupu vztahujícího se na Základní dokument o léčivé látce (Active Substance Master File, ASMF), který je obecně znám pod názvem European Drug Master File (EDMF), je umožnit ochranu důvěrných informací nebo „know-how“ výrobce léčivé látky a přitom zajistit žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci možnost převzít plnou odpovědnost za léčivý přípravek a za jakost a kontrolu léčivé látky. Ústav má tak přístup k úplným informacím, které jsou nezbytné pro posouzení, zda je použití dané léčivé látky v daném přípravku vhodné.

Záměrem tohoto pokynu je žadatelům o registraci a držitelům rozhodnutí o registraci usnadnit přípravu registrační dokumentace předkládané spolu se žádostí o registraci nebo o změnu v registraci léčivého přípravku.

## 2. OBSAH ZÁKLADNÍHO DOKUMENTU O LÉČIVÉ LÁTCE (ASMF, EDMF)

Základní dokument o léčivé látce má zahrnovat podrobné vědecké informace, jak je uvedeno v jednotlivých kapitolách pokynu pro žadatele o registraci léčivých přípravků v členských státech Evropské unie (Notice to Applicants for Marketing Authorisations for Medicinal Products in the Member States of the European Union, NtA Vol 2B CTD - [http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/B/ctd\\_06-2004.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/B/ctd_06-2004.pdf)). EDMF, které se týkají humánních léčivých přípravků, se předkládají v CTD formátu (Common Technical Document), viz příloha č. 1.

Údaje v EDMF se rozdělují do dvou samostatných částí, a to do části, která je přístupná žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci a ústavu, tzv. Otevřená část (Applicants Part, AP) a do části, která je přístupná jen ústavu, tzv. Uzavřená část (Restricted Part, RP). AP obsahuje informace, které držitel EDMF nepovažuje ve vztahu k žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci za důvěrné, zatímco RP obsahuje informace, které držitel EDMF považuje za důvěrné (viz Příloha 1). Je třeba zdůraznit, že i AP si zachovává charakter důvěrného dokumentu, který nesmí být poskytnut žádné třetí straně bez písemného souhlasu držitele EDMF. V každém případě má AP obsahovat takové informace, které postačí k tomu, aby žadatel o registraci mohl převzít plnou odpovědnost za kontrolu jakosti léčivé látky při výrobě daného léčivého přípravku. RP pak obsahuje zbývající informace, jako jsou podrobné údaje o jednotlivých krocích výrobního postupu (reakční podmínky, teplota, validace, vyhodnocení kritických kroků apod.) a informace o kontrole jakosti v průběhu výroby léčivé látky. V některých případech může být pro ústav nepřijatelné, že žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci nebyla poskytnuta některá zásadní informace. V takových případech si ústav vyžádá doplnění AP.

Kromě AP a RP má EDMF obsahovat také obsah a samostatné souhrny AP a RP. V případech, kdy je EDMF předkládán v CTD formátu, mají mít oba souhrny podobu celkového souhrnu o jakosti (Quality Overall Summary, viz CTD, NtA). V případech, kdy se používá „starý“ formát NtA (žádosti v rámci MRP zahájené před 30.4.2005), má mít každý souhrn podobu písemné zprávy experta (Expert report) v tabulkovém formátu. Část AP i RP má být označena samostatným číslem verze. Po obdržení EDMF mu ústav přidělí číslo, které následně oznámí držiteli EDMF. Toto číslo je jedinečné a zachovává logické pořadí. Přidělené číslo má následující strukturu:

*Kód léčivé látky<sup>1</sup>/Kód výrobce léčivé látky<sup>1</sup>/AP nebo RP/Datum vydání DMF ve formátu mm-rr/Číslo verze*

## 3. POUŽITÍ POSTUPU EDMF

EDMF lze předložit pouze jako podklad k žádosti o registraci nebo o změnu v registraci léčivého přípravku. Přestože postup EDMF byl vytvořen s cílem zachovat ochranu důvěrných informací nebo „know-how“ výrobce léčivé látky, lze jej použít i tam, kde se problematika důvěrnosti mezi žadatelem o registraci nebo držitelem rozhodnutí o registraci a výrobcem léčivé látky neuplatňuje (např. v případech, kdy výrobu léčivé látky provádí sám žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci).

Postup EDMF lze uplatnit pro všechny léčivé látky, tj.:

<sup>1</sup> Kód léčivé látky a kód výrobce léčivé látky přiděluje ústav.

- A. Nové léčivé látky
- B. Známé léčivé látky neobsažené v Evropském lékopisu (Ph.Eur.) ani v lékopisech členských států EU
- C. Lékopisné léčivé látky obsažené v Ph.Eur. či v lékopisech členských států EU

Držitel EDMF může mít pro jednu léčivou látku EDMF i Certifikát shody s článkem Evropského lékopisu (CEP). Obecně je však nepřijatelné, aby žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci uváděl odkaz u léčivé látky v rámci konkrétní žádosti o registraci jak na EDMF, tak i na CEP. V případech, kdy CEP nezahrnuje některé důležité informace (např. o stabilitě), může si ústav vyžádat předložení doplňujících údajů. Pouze v takovém případě mohou být přijatelné odkazy jak na EDMF, tak zároveň na CEP.

Držitel EDMF ústavu poskytne souhlas k posouzení údajů v EDMF v souvislosti s konkrétní žádostí o registraci nebo o změnu v registraci, a to ve formě Letter of Access, viz Příloha 2.

Držitel EDMF dá žadateli o registraci nebo držiteli rozhodnutí o registraci k dispozici následující dokumenty:

- kopii nejnovější verze části AP,
- kopii celkového souhrnu o jakosti, resp. zprávy experta k poslední verzi AP,
- Letter of Access, pokud tento dopis nebyl předložen již dříve.

Držitel EDMF předloží ústavu:

- EDMF (jeho část AP i RP) společně s Covering Letter, viz Příloha 3,
- Letter of Access, pokud tento dopis nebyl předložen již dříve,
- kopii celkového souhrnu o jakosti, resp. zprávy experta k poslední verzi RP.

Držitel EDMF může ústavu předložit EDMF buď pro každou jednotlivou žádost o registraci nebo o změnu v registraci zvlášť, nebo může předložit jeden EDMF společný pro několik žádostí. Předložení příslušné dokumentace by mělo být ze strany držitele EDMF ústavu synchronizováno tak, aby všechny uvedené dokumenty byly ústavu doručeny přibližně ve stejnou dobu jako žádost o registraci nebo o změnu v registraci.

Pokud se uplatní postup EDMF, žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci předloží žádost o registraci nebo o změnu v registraci ústavu společně s Letter of Access, pokud tento dopis nebyl v souvislosti s daným přípravkem předložen již dříve, buď žadatelem o registraci nebo držitelem rozhodnutí o registraci či držitelem EDMF.

Pokud se stejná léčivá látka od stejného výrobce používá při výrobě několika různých přípravků v jednom členském státě nebo v několika členských státech, musí držitel EDMF předložit totožnou dokumentaci každé příslušné autoritě/EMEA. Příslušné autority/EMEA si mohou následně vyžádat, aby se veškeré aktualizace EDMF provedené v souvislosti s jedinou registrací uplatňovaly na registraci všech přípravků obsahujících danou léčivou látku příslušného výrobce. Odpovědnost za oznámení veškerých změn v části AP nebo RP držitelům rozhodnutí o registraci a příslušným autoritám/EMEA nese držitel EDMF. Tak je zajištěno, že žadatelé či držitelé rozhodnutí o registraci mohou patřičně zaktualizovat veškeré registrace, na něž se daná změna vztahuje.

#### **4. OBSAH REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE PŘI POUŽITÍ POSTUPU EDMF**

Žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci je odpovědný za to, že je zajištěn přístup ke všem potřebným informacím souvisejícím se stávající výrobou léčivé látky.

Specifikace, které žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci používá pro kontrolu jakosti léčivé látky, mají být jednoznačně uvedeny v registrační dokumentaci. Kopii AP zahrne žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci do registrační dokumentace. Do registrační dokumentace má být začleněna nejaktuálnější verze a má být totožná s AP, kterou držitel EDMF poskytl ústavu jako součást EDMF. Žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci zahrne veškeré důležité údaje z AP do celkového souhrnu o jakosti nebo zprávy experta k registrační dokumentaci. Pokud se údaje obsažené v EDMF týkají pouze daného přípravku, měla by být v celkovém souhrnu o jakosti nebo zprávě experta registrační dokumentace uvedena informace o těchto údajích.

V případě, že se jedná o jediného výrobce léčivé látky a využívá se postup EDMF nebo CEP, mají být specifikace žadatele o registraci nebo držitele rozhodnutí o registraci v registrační dokumentaci v zásadě shodné se specifikacemi držitele EDMF či držitele CEP. Žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci ovšem nemusí akceptovat zastaralé analytické metody. V případech, kdy žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci používá odlišnou analytickou metodu, než je metoda popsána v EDMF, provede validaci této metody. Specifikace vyplývající z lékové formy léčivého přípravku, které běžně nejsou součástí EDMF (např. velikost částic), mají být součástí specifikací žadatele o registraci nebo držitele rozhodnutí o registraci.

V případech, kdy je více výrobců léčivé látky, má být navržena jedna specifikace, která bude pro všechny výrobce společná. V takovém případě může být ve specifikaci pro jeden parametr uvedeno i několik kritérií přijatelnosti a/nebo analytických metod s dovětkem „pokud se zkouší“ (např. u zbytkových rozpouštědel).

#### **5. ZMĚNY A AKTUALIZACE EDMF**

Držitelé EDMF mají zajistit obsahovou aktuálnost svých EDMF s ohledem na vlastní proces syntézy/výroby. Postupy kontroly jakosti mají být neustále v souladu s aktuálními regulačními požadavky a vědeckými poznatky. Držitelé EDMF nemohou měnit obsah svých EDMF (např. výrobní postup léčivé látky nebo specifikace), aniž by o tom informovali žadatele o registraci nebo držitele rozhodnutí o registraci a ústav. Před provedením jakékoli změny v EDMF je třeba, aby každý držitel rozhodnutí o registraci, v jehož přípravku je daná látka obsažena, tuto změnu ohlásil ústavu prostřednictvím příslušné žádosti o změnu v registraci. Kromě žádosti má být předložen i Covering Letter. I v případech, kdy po určité době nelze EDMF měnit vzhledem k jiným procedurám (tj. především z důvodu probíhajících MRP procedur), držitel EDMF poskytne výše uvedené údaje držiteli rozhodnutí o registraci a ústavu, přičemž odkáže na tento důvod a vyžádá si pozdější předložení žádosti.

Covering Letter předkládaný držitelem EDMF ústavu má obsahovat následující informace (pokud jsou k dispozici):

- seznam ve formě tabulky, který shrne změny provedené od prvního vyhotovení EDMF,
- přehled srovnávací původní a nový obsah EDMF,
- informace o tom, zda změna již byla schválena, zamítnuta nebo pozastavena v jiném členském státě,
- jména příslušných žadatelů o registraci, držitelů rozhodnutí o registraci a názvy léčivých přípravků, případně jejich registrační čísla,
- nová část AP a/nebo RP, přičemž u každé bude uvedeno nové číslo verze,
- případně aktualizovaný celkový souhrn o jakosti nebo zprávu experta.

V rámci prodloužení registrace léčivého přípravku každých pět let předkládá držitel rozhodnutí o registraci prohlášení, že jakost přípravku ve smyslu výrobních postupů a kontrol byla předkládáním žádostí o změny v registraci pravidelně aktualizována s ohledem na technický a vědecký pokrok, a že přípravek vyhovuje stávajícím pokynům. Držitel rozhodnutí o registraci předloží zároveň prohlášení, že v údajích o přípravku nebyly provedeny žádné jiné změny než ty, které byly schváleny ústavem.

Držitelé rozhodnutí o registraci mají u příslušných držitelů EDMF ověřit, zda lze vydat takovéto prohlášení s ohledem na údaje o léčivé látce. V případě, že změny nebyly oznámeny držiteli rozhodnutí o registraci ani ústavu, měla by být neprodleně podána patřičná žádost o změnu v registraci.

Pro lepší využití v praxi jsou přílohy pokynu uvedeny v anglickém jazyce.

**Příloha 1:**  
Overview EDMF Contents

Table 1	NtA CTD format	Applicants Part	Restricted Part
3.2.S1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacturer(s)	x	
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	1)	2)
3.2.S.2.3	Control of materials		x
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	3)	4)
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation		x
3.2.S.2.6	Manufacturing process development		x
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	5)
3.2.S.4	Control of drug substance	x	
3.2.S.4.1	Specifications	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	6)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container closure system	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

- 1) Flow chart and short description is regarded as sufficient, if detailed information is presented in the Restricted Part. However, full validation data on the sterilization process may be requested in the Applicants Part /in case where there is no further sterilization of the final product).
- 2) Detailed information.
- 3) In so far as the information is also relevant for the Applicant/MA holder.
- 4) In so far as the information is related to the detail description of the manufacturing process and in so far as this information is not relevant for the Applicant/MA holder.
- 5) In so far as the information is related to the detail description of the manufacturing process and in so far the EDMF holder sufficiently justifies that there is no need to control these impurities in the final active substance.
- 6) In so far as the information is related to the detailed description of the manufacturing process, control of materials and process validation.

**Příloha 2:**  
**Vzor pro Letter of Access**

[Address of Competent Authority/EMEA]

[Date and place]

LETTER OF ACCESS

Number of Active Substance Master File: [if known, or to be given by the Competent Authority/EMEA or procedure reference number/community reference number in Centralised Procedure]

Manufacturing site: [name and address]

Active Substance Master File holder: [name and address]

The aforementioned Active Substance Master file holder hereby authorises the [name of Competent Authority/EMEA including all CPMP Members and their experts] to refer to and review the above mentioned Active Substance Master File in support of the following Marketing Authorisation Application(s) or Marketing Authorisation Variation(s)<sup>1</sup> submitted by [name/Marketing Authorisation Holder/Applicant] on [planned date of submission]:

[Name of product and Marketing Authorisation number, if known]

[Name of Applicant or Marketing Authorisation Holder]

The aforementioned Active Substance Master File holder commits to ensure batch to batch consistency and to inform [name of Marketing Authorisation holder/Applicant] and Competent Authority/EMEA of any change in Active Substance Master File.

Signature for Active Substance Master File holder

[Name and address]

[Signature]

---

<sup>1</sup> i.e. To introduce a new EDMF from a new AS manufacturer.

**Příloha 3**  
**Vzor pro Covering Letter**

This Active Substance Master File is submitted in relation to the Marketing Authorisation Application/Marketing Authorisation Variation:

*[Number of national, centralized or mutual recognition procedure]*  
*[Name of product in national, centralized or mutual recognition procedure]*  
*[Name of Applicant/Marketing Authorisation holder for the application concerned]*  
*[Concerned Member States in mutual recognition]*

And describes <changes to> the manufacturing process and specifications of the (or one of the) active substance(s) of this Marketing Authorisation Application or Marketing Authorisation Variation.

[Name active substance]

The version number of Active Substance Master File is  
Applicants part: version [version number]  
Restricted part: version [version number]

This Active Substance Master File has previously been submitted for assessment in combination with a Marketing Authorisation Application/Marketing Authorisation Variation for a medicinal product within the European Union:

- No
- Yes, within the following National, Centralised or mutual recognition procedure:
- [Number of National, Centralised or Mutual recognition procedure]*  
*[Name of product in National, Centralised or Mutual recognition procedure]*  
*[Authorisation number and date of approval of the products concerned]*  
*[Rapporteur or Reference Member State]*  
*[Concerned Member States in Mutual recognition]*  
*[Version number Applicants part]*  
*[Version number restricted part]*

Note:

Information in *italic font* can be left blank if not known.  
Information in normal font is always required.